

UJI EFEKTIVITAS ANALGETIK KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN KUMIS KUCING (*Orthosiphon stamineus* Benth) DAN DAUN SELEDRI (*Apium graveolens*) TERHADAP MENCIT JANTAN (*Mus musculus*)

Sitti Hardianti ^{a, 1}, Nur Mahdi ^{b, 2*}, Raisha Hamiddani Syaiful ^{a, 3}

^aProgram Studi D-III Farmasi, STIKes Darul Azhar Batulicin, Kalimantan Selatan, Indonesia

^bProgram Studi S1 Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Lambung Mangkurat, Kalimantan Selatan, Indonesia

¹Sittihardianti3003@gmail.com; ²Nurmahdi2@gmail.com, ³Raisha.stikesda@gmail.com

*nurmahdi2@gmail.com

Kata kunci:

Analgetik;
Daun Kumis Kucing;
Daun Seledri;
Nyeri;
Parasetamol

ABSTRAK

Nyeri merupakan sensasi kurang menyenangkan yang bisa terjadi jika organ pada tubuh mengalami kerusakan ataupun cedera. Untuk mengatasi rasa nyeri tersebut, obat-obatan sintesis seringkali digunakan namun tidak jarang menimbulkan efek samping yang berbahaya. Daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) dan daun seledri (*Apium graveolens*) seringkali menjadi pilihan alternatif pengobatan untuk mengatasi nyeri karena memiliki potensi sebagai analgetik. Tujuan dilakukannya penelitian adalah untuk mengetahui efek analgetik dari kombinasi ekstrak etanol kumis kucing dan daun seledri pada mencit jantan (*Mus musculus*) dengan menggunakan asam asetat sebagai penginduksi dengan dosis kombinasi 1:1, 1:5 dan 5:1. Penelitian bersifat eksperimental dengan menggunakan metode *writhing test* dilanjutkan dengan analisis data meliputi uji normalitas, homogenitas, *anova* satu arah dan uji *post hoc* LSD. Hasil yang didapatkan dari penelitian menunjukkan bahwa efektivitas analgetik ketiga dosis kombinasi lebih besar daripada kontrol positif pemberian parasetamol, dengan perbandingan sebesar 2.9 kali lipat untuk kombinasi I, 2.7 kali lipat untuk kombinasi II dan perbandingan terbesar terdapat pada kombinasi III yaitu 3 kali lipat dengan persen proteksi paling tinggi sebesar 74.64%. Sehingga dapat disimpulkan bahwa kombinasi dari ekstrak etanol daun kumis kucing dan daun seledri memiliki efek sebagai analgetik dan dapat menghambat rasa nyeri yang lebih baik daripada parasetamol.

Key word:

Analgetic;
Cat's Whiskers Leaf;
Celery Leaf;
Pain;
Paracetamol

ABSTRACT

Pain is an unpleasant sensation that can occur if an organ in the body is damaged or injured. Synthetic drugs are often used to treat the pain but often cause harmful side effects. Cat whisker leaves (*Orthosiphon stamineus* Benth) and celery leaves (*Apium graveolens*) are often an alternative choice of treatment for pain because they have potential as analgesics. The purpose of this study was to determine the analgesic effect of a combination of ethanol extracts of cat's whiskers and celery leaves on male mice (*Mus musculus*) using acetic acid as an inducer with a combination dose of 1:1, 1:5 and 5:1. The research is experimental using the *writhing test* method followed by data analysis including normality, homogeneity, one-way *anova* and LSD *post hoc* tests. The results obtained from the study showed that the analgesic effectiveness of the three doses of the combination was greater than the positive control of paracetamol, with a ratio of 2.9 times for combination I, 2.7 times for combination II and the largest comparison was in combination III which was 3 times with the highest percent protection of 74.64%. So it can be concluded that the combination of ethanol extracts of cat whisker leaves and celery leaves has an effect as an analgesic and can inhibit pain better than paracetamol.

PENDAHULUAN

Nyeri merupakan sensasi kurang menyenangkan yang bisa terjadi jika organ pada tubuh mengalami kerusakan ataupun cedera. Dalam pengobatan nyeri, masyarakat lebih sering menggunakan obat-obatan sintesis karena dapat memberikan efek yang lebih cepat, salah satunya yaitu parasetamol. Akan tetapi, penggunaan parasetamol secara terus menerus dalam dosis yang tinggi akan menimbulkan resiko terjadinya efek samping yang membahayakan bagi tubuh, diantaranya adalah efek hepatotoksik yang akan merusak sel-sel dalam hati (Sheen et al., 2002).

Penggunaan parasetamol dalam jangka waktu panjang disebabkan karena kemudahan dalam memperoleh parasetamol di pasaran obat bebas. Banyak penelitian yang telah membuktikan bahwa penggunaan parasetamol secara terus menerus dapat beresiko menyebabkan kerusakan pada hati. Menurut *The American Liver Foundation*, di Negara Amerika ditemukan sebanyak 35% kasus kerusakan hati dikarenakan penggunaan parasetamol. Setiap bulannya, tidak kurang dari 30.000 kasus dilaporkan mengenai overdosis penggunaan parasetamol (Bond, 2004). Sedangkan di Indonesia sendiri, belum ada data epidemiologik pasti yang meneliti mengenai angka keracunan yang dikarenakan penggunaan parasetamol. Oleh karena itu, untuk mengurangi peningkatan resiko terjadinya kerusakan hati akibat penggunaan parasetamol, pemanfaatan tumbuhan obat yang memiliki khasiat sebagai analgetika dengan efek samping yang relatif lebih kecil perlu dilakukan.

Tanaman yang sering dipercaya dan digunakan oleh masyarakat untuk mengatasi rasa nyeri adalah daun kumis kucing dan daun seledri. Salah satu senyawa fitokimia yang terkandung dari kedua tanaman tersebut adalah flavonoid, yang dapat berperan sebagai analgetik yang bekerja dengan cara menghambat kerja dari enzim siklooksigenase yang menyebabkan terjadinya penurunan produksi prostaglandin sehingga rasa nyeri yang ditimbulkan dapat berkurang. Senyawa flavonoid juga dapat menghambat pelepasan radikal bebas, enzim dan sitokin yang memiliki peran dalam proses peradangan dengan cara menghambat degranulasi neutrofil (Danugroho & Widyaningrum, 2014).

Berdasarkan hasil penelitian Parmadi & Nadiarti, (2015) dan Nurfitri et al., (2021), menunjukan bahwa ekstrak daun seledri dosis 200 mg/kgBB dan ekstrak daun kumis kucing dengan dosis 5 mg/200grBB dapat menurunkan respon geliat terhadap hewan uji yang telah diinduksi dengan asam asetat. Sehingga pada penelitian ini, digunakan kombinasi dari kedua tanaman tersebut untuk mengetahui kemungkinan adanya efek analgetik yang sinergis terhadap mencit jantan.

METODE PENELITIAN

1. Tempat & Waktu

Penelitian merupakan penelitian eksperimental yang dilakukan di Laboratorium Farmakologi STIKes Darul Azhar Batulicin, Tanah Bumbu, Kalimantan Selatan. Dilakukan selama tiga bulan, dimulai dari bulan Maret sampai bulai Mei tahun 2024. Penelitian dilakukan dengan menggunakan metode *writhing test* terhadap mencit jantan (*Mus musculus*) dengan penginduksi asam asetat 1%.

2. Alat & Bahan

Alat-alat yang perlukan meliputi timbangan, pipet tetes, batang pengaduk, stopwatch, erlenmeyer, cawan porselen, gunting, kandang mencit, gelas beker dan ukur, mortir dan stamper, sonde oral, blender, spidol, labu ukur dan seperangkat alat maserasi.

Bahan yang diperlukan meliputi ekstrak etanol daun seledri, ekstrak etanol daun kumis kucing, kertas saring, aquadest, etanol 70%, CMC, parasetamol, asam asetat 1%, bubuk logam magnesium, HCL pekat, pereaksi (mayer, wagner dan dragendroff) dan Fecl 1%.

3. Ekstraksi Daun Kumis Kucing & Daun Seledri

Ekstraksi daun kumis kucing dan daun seledri dilakukan dengan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70% masing-masing sebanyak satu liter. Serbuk daun seledri dan

daun kumis kucing diekstraksi dengan cara merendam serbuk simplisia didalam tempat yang terlindung dari cahaya selama tiga hari sambil sesekali digojok. Setelah tiga hari dilakukan perendaman, kemudian maserat disaring sehingga menghasilkan filtrat. Selanjutnya, ekstrak cair yang dihasilkan diuapkan dengan cara dipanaskan diatas penangas air agar etanol menguap sehingga dihasilkan ekstrak kental.

Hasil ekstrak kental yang didapatkan kemudian ditentukan persen rendemennya menggunakan rumus :

$$\% \text{ Rendeman} = \frac{\text{Berat ekstrak yang didapat}}{\text{Berat simplisia vana diekstraksi}} \times 100\%$$

4. Uji Efek Analgetik

Dosis yang digunakan merupakan dosis terbaik dari kedua tanaman didapat dari penelitian sebelumnya yang kemudian ditingkatkan dan dikombinasikan dengan jalur pemberian secara per oral. Objek penelitian yang digunakan adalah mencit jantan sebanyak 15 ekor dengan berat berkisar antara 20 sampai 30 gram dengan umur dua sampai tiga bulan dan dalam kondisi sehat. Uji efek analgetik dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yang terdiri dari :

- Kelompok kontrol negatif pemberian Na. CMC
- Kelompok kontrol positif pemberian parasetamol
- Kelompok kombinasi ekstrak daun seledri 1 mg : Ekstrak daun kumis kucing 1 mg
- Kelompok kombinasi ekstrak daun seledri 1 mg : Ekstrak daun kumis kucing 5 mg
- Kelompok kombinasi ekstrak daun seledri 5 mg : Ekstrak daun kumis kucing 1 mg

Uji efek analgetik dilakukan dengan mengamati respon nyeri berupa geliat setelah hewan uji diinduksi dengan asam asetat 1%, 30 menit setelah pemberian larutan uji secara oral. Respon geliat ditandai dengan gerakan berupa tarikan pada bagian perut (kontraksi) kemudian kedua pasang kaki ditarik kebelakang dan membengkokkan kepala ke belakang sehingga abdomen menyentuh dasar dari ruangan tempat pengamatan (Jumain et al., 2017). Pengamatan dilakukan selama 90 menit dan dicatat tiap 15 menit. Daya analgetik setiap kelompok dihitung setelah didapatkan jumlah geliat mencit yang dinyatakan dalam persen dengan menggunakan rumus :

$$\% \text{ Proteksi Geliat} = 100\% - (P/K \times 100\%)$$

Ket:

K = Jumlah rata-rata geliat mencit kelompok kontrol negatif

P = Jumlah kumulatif geliat mencit setelah perlakuan

Perubahan persen penghambatan geliat terhadap parasetamol sebagai kontrol positif pada tiap kelompok perlakuan dihitung dengan rumus :

$$\% \text{ Efektivitas Analgetik} = \frac{\% \text{ Proteksi Bahan Uji}}{\% \text{ Proteksi Kontrol Positif}} \times 100\%$$

5. Analisis Data

Hasil dari jumlah kumulatif geliat yang didapatkan, diuji dengan uji normalitas menggunakan *Shapiro Wilk Test*. Kemudian dilanjutkan dengan uji ANOVA satu arah untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan antara kelompok perlakuan. Dilanjutkan dengan *Post-Hoc LSD (Least significant difference)* untuk mengetahui perbedaan bermakna (signifikan) atau tidak antar dua kelompok perlakuan yang dibandingkan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tujuan dilakukannya penelitian adalah untuk mengetahui kemampuan dari kombinasi ekstrak etanol daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) dan daun seledri (*Apium graveolens*) dalam menghambat nyeri terhadap mencit jantan (*Mus musculus*) dengan penginduksi asam asetat 1%.

1. Hasil Rendeman Ekstrak

Ekstrak etanol daun seledri dan daun kumis kucing digunakan dalam penelitian didapatkan dari proses maserasi selama tiga hari dengan menggunakan etanol 70%. Ekstrak kental dari daun seledri didapatkan sebanyak 6.35 gram dengan rendeman sebesar 6.35%, sedangkan ekstrak kental daun kumis kucing didapatkan sebanyak 6.48 gram dengan rendeman sebesar 6.35%. Hasil rendeman ekstrak disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Rendeman Ekstrak

Sampel	Berat Sampel	Total pelarut (Etanol 70%)	Lama Perendaman	Berat Ekstrak	Rendeman (%)
Daun Seledri	100 gram	1000 ml	Tiga hari	6.35 gram	6.35 %
Daun Kumis Kucing	100 gram	1000 ml	Tiga hari	6.48 gram	6.48%

2. Hasil Skrining Fitokimia

Uji skrining fitokimia dilakukan untuk mengetahui senyawa-senyawa yang terkandung dalam ekstrak tanaman. Hasil dari uji skrining fitokimia disajikan pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil Skrining Fitokimia

No.	Metabolit Sekunder	Hasil Pemeriksaan		Indikator
		Kumis kucing	Seledri	
1.	Alkaloid	+	+	Terbentuk Endapan
2.	Flavonoid	+	+	Larutan Jingga
3.	Saponin	+	+	Terbentuknya Buih
4.	Tannin	+	+	Hijau Kehitaman

Hasil dari uji skrining menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun kumis kucing dan daun seledri positif mengandung senyawa tannin, saponin, flavonoid dan alkaloid. Hasil yang didapat sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Khubaesaroh et al., (2023) yang menyatakan bahwa senyawa-senyawa yang terkandung dalam ekstrak daun seledri berupa alkaloid, flavonoid, tannin dan saponin. Sementara itu berdasarkan penelitian Surahmaida & Umarudin (2019) dan Nurcholis et al., (2022) juga menyatakan bahwa ekstrak etanol daun kumis kucing mengandung senyawa-senyawa berupa flavonoid, alkaloid, tannin dan saponin.

Aktivitas analgetik yang terjadi diduga karena adanya kandungan senyawa flavonoid yang terkandung didalam masing-masing tanaman. Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang telah diketahui memiliki aktivitas sebagai agen antiinflamasi dan analgetik yang bekerja dengan cara menghambat kerja dari enzim siklooksigenase yang menyebabkan penurunan produksi prostaglandin oleh asam arakidonat sehingga rasa nyeri yang timbul dapat berkurang (Octavianus et al., 2014).

Total kadar flavonoid yang terkandung dalam suatu tanaman dipengaruhi oleh beberapa hal, salah satunya yaitu metode pengeringan. Hasil penelitian Setyaningrum et al., (2021) menyatakan bahwa daun seledri yang dikeringkan dengan oven pada suhu 40°C menghasilkan kadar flavonoid sebesar $1,466 \pm 0,041\%$. Sementara itu, hasil penelitian Susiani et al., (2017) menyatakan bahwa

daun kumis kucing yang dikeringkan dengan oven pada suhu 30°C menghasilkan kadar flavonoid paling banyak dengan total $37,25 \pm 1,23 \mu\text{g QE/mg}$ ekstrak.

3. Hasil Uji Efektivitas Analgetik

Metode *writhing test* atau yang lebih dikenal dengan metode rangsang kimia merupakan metode yang dilakukan dengan menginduksikan asam asetat secara intraperitoneal kepada hewan uji sehingga memberikan respon yang khas berupa geliat. Penggunaan asam asetat sebagai penginduksi nyeri karena dapat memicu pelepasan asam arakidonat dari jaringan fosfolipid melalui siklooksigenase sehingga dapat memberikan rasa sakit atau rangsang nyeri terhadap hewan uji (Nurhalimah et al., 2023). Prinsip dari metode *writhing test* yang digunakan adalah menghitung total geliat yang timbul akibat penginduksian asam asetat 1% (Sani et al., 2022). Hasil rata-rata dari jumlah geliat yang dihasilkan tiap 15 menit selama 90 menit disajikan pada tabel 3.

Tabel 3. Rata-Rata Jumlah Geliat Selama 90 Menit

Kelompok Uji	Menit						Rata-Rata $\pm$ SD
	15'	30'	45'	60'	75'	90'	
Kontrol (-)	31.33 ± 12.74	19.66 ± 1.15	12.66 ± 2.08	12 ± 1	10 ± 5.19	9 ± 8.18	15.77 ± 8.48
Kontrol (+)	19.66 ± 4.04	12 ± 3.46	12.66 ± 6.11	10 ± 0	12 ± 3.46	5.66 ± 1.52	12 ± 4.54
Kombinasi I	12.33 ± 7.50	6.33 ± 4.50	2.33 ± 1.52	3 ± 1	2.66 ± 2.30	1.66 ± 1.52	4.72 ± 4.06
Kombinasi II	7.33 ± 3.78	5 ± 1	7.66 ± 2.51	3 ± 1.73	5 ± 2	3.33 ± 3.21	5.22 ± 1.95
Kombinasi III	11.33 ± 5.85	5 ± 1	2.33 ± 1.52	2 ± 2	1 ± 1	2.33 ± 1.52	4 ± 3.82

Hasil dari penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa rata-rata jumlah dari geliat pada kelompok kontrol negatif pemberian Na. CMC lebih tinggi daripada kelompok lain, yaitu sebesar 15,77. Hal tersebut disebabkan karena larutan Na. CMC tidak mengandung zat aktif dan hanya bersifat sebagai pembawa sehingga tidak memiliki pengaruh dalam menghambat nyeri. Sedangkan rata-rata dari jumlah geliat untuk kelompok kontrol positif dengan pemberian parasetamol dan kelompok kombinasi ekstrak lebih sedikit jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.

Parasetamol merupakan obat sintesis yang digunakan sebagai kontrol positif karena dapat mengganggu perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin dengan cara menghambat enzim siklooksienase, sehingga nyeri tidak akan dirasakan oleh tubuh (Nurfadhila et al., 2023). Semakin sedikit geliat yang terjadi pada hewan uji, maka efek analgetik yang ditimbulkan dari kelompok perlakuan akan semakin baik, sehingga diketahui bahwa pemberian kombinasi ekstrak dan parasetamol dapat menurunkan jumlah geliat pada mencit yang merupakan suatu respon setelah diinduksi dengan asam asetat secara intraperitoneal.

Hasil perhitungan persentase proteksi dan efektivitas analgetik disajikan pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil persentase proteksi dan efektivitas analgetik

Kelompok Uji	Proteksi (%)	Efektivitas (%)
Kontrol Positif	23.99%	100%
Kombinasi I	70.07%	292.10%
Kombinasi II	66.91%	278.91%
Kombinasi III	74.64%	311.70%

Hasil perhitungan menunjukkan bahwa semua kelompok kombinasi ekstrak etanol daun

kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) dan daun seledri (*Apium graveolens*) menghasilkan persentase proteksi dan efektivitas yang lebih baik melebihi kelompok kontrol positif (parasetamol) dengan perbandingan sebesar 2.9 kali lipat untuk kombinasi I, 2.7 kali lipat untuk kombinasi II dan perbandingan terbesar terdapat pada kombinasi III yaitu 3 kali lipat dengan persen proteksi paling tinggi sebesar 74.64% dan efektivitas analgetik 311.70%.

Berdasarkan penelitian Parmadi & Nadiarti, (2015) diketahui bahwa ekstrak daun seledri mempunyai persen analgetik sebesar 22.36% yang mendekati kontrol positif (asetosal) 33.65%, sedangkan penelitian lain yang dilakukan oleh Munir et al., (2020) dengan mengombinasikan daun seledri dan daun sereh wangi terhadap mencit jantan dengan penginduksi asam asetat dan ibu profen sebagai kontrol positifnya memiliki efek analgetik yang mendekati kontrol positif yaitu sebesar 83.29 %.

Semakin tinggi dosis tanaman yang digunakan maka senyawa kimia yang terkandung juga akan semakin banyak sehingga efektivitas analgetik yang ditimbulkan juga lebih besar (Sa'adah et al., 2022). Sehingga jika dilihat dari persen proteksi dan efektivitas analgetik yang dihasilkan dari kombinasi ekstrak etanol daun seledri dan daun kumis kucing, menunjukkan bahwa dengan adanya kombinasi antara dua tanaman yang memiliki efek sebagai analgetik maka akan menimbulkan efek yang lebih sinergis.

4. Hasil Uji LSD (*Least Significant Difference*)

Untuk lebih membuktikan bahwa kombinasi dari ekstrak daun kumis kucing dan daun seledri memiliki kemampuan dalam menghambat nyeri, maka dilakukan analisis data statistik menggunakan uji LSD (*Least significant difference*). Hasil uji LSD disajikan pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil uji LSD (*Least Significant Difference*)

Kelompok	Kelompok	Signifikasi	Keterangan
Kontrol +	Kombinasi I	0.000	Berbeda Bermakna
	Kombinasi II	0.000	Berbeda Bermakna
	Kombinasi III	0.000	Berbeda Bermakna
Kombinasi I	Kombinasi II	0.699	Berbeda Tidak Bermakna
	Kombinasi III	0.578	Berbeda Tidak Bermakna
Kombinasi II	Kombinasi III	0.353	Berbeda Tidak Bermakna

Hasil dari uji LSD diketahui bahwa terdapat perbedaan tidak bermakna antar ketiga dosis kombinasi sehingga diketahui bahwa ketiga dosis kombinasi tersebut tidak memiliki perbedaan yang signifikan dalam menghambat suatu rasa nyeri. Sedangkan hasil uji LSD antara kelompok kombinasi ekstrak dibandingkan dengan parasetamol sebagai kontrol positif, menunjukkan perbedaan yang bermakna sehingga diketahui bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara parasetamol dengan dosis kombinasi ekstrak etanol daun kumis kucing dan daun seledri dalam menghambat rasa nyeri.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil dari penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan bahwa kombinasi dari ekstrak etanol daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) dan daun seledri (*Apium graveolens*) memiliki efek sebagai analgetik terhadap mencit jantan yang diinduksi asam asetat lebih baik daripada kontrol positif parasetamol. Saran untuk penelitian lanjutan untuk melakukan uji pendahuluan antar kombinasi ekstrak untuk mengetahui dosis optimal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada Laboratorium STIKes Darul Azhar Batulicin yang telah banyak membantu selama peneliti melakukan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Bond, G.B. 2004. Reduced Toxicity of Acetaminophen in Children : it is the liver. *J. Toxicol. Clin. Toxic.* 42:149-152.
- Danugroho, E. S., & Widyaningrum, N. R. (2014). Analgetic Activity Of Kersen Leaf Infusa (*Muntingia calabura* L) In Male Swiss Mice. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 17(3), 1–26.
- Jumain, Asmawati, & Nunuk, H. (2017). Analgetic Effects Of Zig-Zag Leaves (*Pedilanthus tithymaloides* (L.) Poit.) Ethanol Extract On Male Mice (*Mus musculus*). *Ekp*, 13(3), 1576–1580.
- Khubaesaroh, V. D., Rosmi, R. F., & Rahman, A. (2023). Test of the Antifungal Activity of Celery Leaf Extract (*Apium graveolens* L) on the Growth of *Pityrosporum ovale* Using the Disc Diffusion Method. *Pharmacy Civilization Journal*, 3(1), 1–11.
- Munir, S., Natasha, Moerfiah, Wiendarlina, Y., & Ike. (2020). Test of the analgesic effectiveness of a combination of ethanol extract of celery leaves (*Apium Graveolens*) and Citronella Leaves (*Cymbopogon nardus* (L.). Rendle) in male mice (*Mus musculus* L.).
- Nurcholis, W., Mahendra, F. R., Gultom, M. F., Khoirunnisa, S., Kurnia, M. A. C., & Harahap, H. H. H. (2022). Phytochemical, Antioxidant and Antibacterial Screening of *Orthosiphon stamineus* Leaf Extract Two Phenotypes. *Indonesian Herbal Medicine Journal*, 7(3), 121–129.
- Nurfadhila, L., Fitri, N. K., Rahmawati, M., Windari, W., & Nibullah, S. G. (2023). Analysis of acetaminophen compounds in biological samples using various methods. 6(1), 243–248.
- Nurfitri, M. M., Queljoe, E. De, & Datu, O. S. (2021). Test of the Analgesic Effect of Ethanol Extract of Cat's Whisker Leaves (*Orthosiphon Aristatus* (Blume) Miq.) on Male White Rats. *Pharmacon*, 10(4), 1155–1161.
- Nurhalimah, F., Lestari, F., & Suwendar. (2023). Testing the Analgesic Effect of Ethanol Extract of Winged Bean Fruit (*Psophocarpus tetragonolobus* (L.) DC.) on Male Mice Using the Writhing Method. *Bandung Conference Series: Pharmacy*, 3(2), 153–159.
- Octavianus, S., Lolo, W. A., & Fatimawali. (2014). Test of the Analgesic Effect of Ethanol Extract of Papaya Leaves (*Carica Papaya* L) on Male White Mice (*Mus Mucsulul*). *Pharmacon*, 3(2), 87–92.
- Parmadi, A., & Nadiarti, A. (2015). Test of the Analgesic Power of Ethanol Extract of Celery Leaves (*Apium Graveolens* L) on Swiss Mice Using the Chemical Stimulation Method. 2(2), 99–105.
- Sa'adah, N., Rohmaniar, P. D., Pertami, S. D. I., Ulah, A. M., Adriansyah, A. A., & Chasanah, N. (2022). Analgesic effect of trembesi leaf extract (*Samanea Saman* (jacq.) Merr.) on white mice (*Mus musculus*). *Padjadjaran Journal of Dental Researchers and Students*, 6(2), 120.
- Sani K, F., Nazifah, N., & Muhaimin, M. (2022). Testing The Analgetic Activity Of Ethanol Extract Of Dragon Tail Leaves (*Rhaphidophora pinnata* (L.f) schott) ON MALE WHITE MICE. *Pharmacy Scientific Journal*, 9(1), 35–48.
- Susiani, E. F., Guntarti, A., & Kintoko. (2017). Effect of Drying Temperature on Total Flavonoid Level of Ethanol Extract of Cat Whisker Leaf (*Orthosiphon aristatus* (BL)Miq). *Borneo Journal of Pharmaceutical*, 01(02), 1-8.
- Setyaningrum, E., Slivia Fitriana, A., & Samodra, G. (2021). Effect of Drying Method on Total Flavonoid Content and Antioxidant Activity in Celery Leaf Extract (*Apium Graveolens* L). *National Seminar on Research and Community Service*, 504-510.
- Sheen, C. L., Dillon, J. F., Bateman, D. N., Simpson, K. J., & Macdonald, T. M. (2002). Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system C.L. *Oxford University Press*, 95(9), 609–619.
- Surahmaida, S., & Umarudin, U. (2019). Phytochemical Study of Basil Leaf Extracts and Cat's Whisker Leaves Using Methanol Solvent. *Indonesian Chemistry and Application Journal*, 3(1), 1.